

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
15. Mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/039543 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/425,  
31/445, C07D 275/02, 417/12

BARNES, Christopher [GB/DE]; Alleestrasse 21, 65812  
Bad Soden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11349

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 55 075.8 9. November 2001 (09.11.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US*): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): DORSCH, Dieter  
[DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ram-  
stadt (DE). CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Bahnstrasse  
74, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). TSAKLAKIDIS,  
Christos [GR/DE]; Im Langgewann 54, 69469 Weinheim  
(DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Katzenelnbogen-  
weg 1, 64673 Zwingenberg (DE). GLEITZ, Johannes  
[DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE).

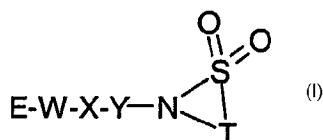
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DERIVATIVES OF PHENOXY-N-'4-(ISOTHIAZOLIDIN-1,1-DIOXID-2YL)PHENYL-VALERIAN- ACID AMIDE  
AND OTHER COMPOUNDS AS INHIBITORS OF THE COAGULATION FACTOR XA IN THE TREATMENT OF THROM-  
BOEMBOLIC DISEASES AND TUMORS

(54) Bezeichnung: DERIVATE DES PHENOXY-N-'4-(ISOTHIAZOLIDIN-1,1-DIOXID-2YL)PHENYL-VALERIAN-SÄUREA-  
MIDS UND ANDERE VERBINDUNGEN ALS INHIBITOREN DES KOAGULATIONSFAKTORS XA ZUR BEHANDLUNG  
VON THROMBOEMBOLISCHEN ERKRANKUNGEN UND TUMOREN



(57) Abstract: Novel compounds of formula (I), wherein D, W, X, Y, T and R<sup>1</sup> have the  
meanings cited in Claim 1, are inhibitors of coagulation factor Xa and can be used for the  
prophylaxis and/or therapy of thromboembolic diseases and in the treatment of tumors.

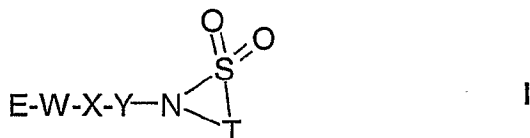
(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel (I), worin D, W, X, Y, T und R<sup>1</sup>  
die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulations-  
faktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren  
eingesetzt werden.

WO 03/039543 A1

DERIVATE DES PHENOXY-N-4-(ISOTHAZOLIDIN-1,1-DIOXID-2-YL) PHENYL-VALERIAN-  
SÄUREAMIDS UND ANDERE VERBINDUNGEN ALS INHIBITOREN DES KOAGULATIONSFAKTORS XA  
ZUR BEHANDLUNG VON THROMBOEMBOLISCHEN ERKRANKUNGEN UND TUMOREN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



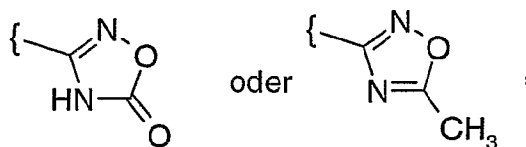
worin

10

E unsubstituiertes oder einfach durch  $R^1$  substituiertes Ar  
oder Het,

$R^1$  CN,  $\text{CON}(R^3)_2$ ,  $[\text{C}(R^3)_2]_n\text{N}(R^2)_2$ ,  $\text{C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$ , das auch einfach  
durch  $-\text{COR}^2$ ,  $-\text{COOR}^2$ ,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{OCOR}^2$ ,  $\text{OCOOR}^2$  oder durch eine  
konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

15



20

$R^2$  H, A,  $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Ar}^1$ ,  $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Het}^1$  oder  $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ ,

$R^3$  H oder A,

25

W  $-\text{C}(R^2)_2$ ,  $-\text{C}(R^2)_2]_2$ ,  $-\text{OC}(R^2)_2$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(R^2)_2$ ,  $-\text{NR}^2\text{COOC}(R^2)_2$ ,  
 $-\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{C}(R^2)_2$ , einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder  
ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-  
und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch  
Carbonylsauerstoff substituiert ist und/oder ein-, zwei- oder  
dreifach durch Hal, A,  $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Het}$ ,  
 $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{N}(R^2)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $[\text{C}(R^3)_2]_n\text{COOR}^2$ ,  
 $\text{O}[\text{C}(R^3)_2]_o\text{COOR}^2$ ,  $\text{CON}(R^2)_2$ ,  $\text{NR}^2\text{COA}$ ,  $\text{NR}^2\text{CON}(R^2)_2$ ,  $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ ,  
 $\text{COR}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^2$  und/oder  $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$  substituiert sein kann,

30

35

X  $\text{CONR}^2$ ,  $\text{CONR}^2\text{C}(R^3)_2$ ,  $-\text{C}(R^3)_2\text{NR}^2$ ,  $-\text{C}(R^3)_2\text{NR}^2\text{C}(R^3)_2$ ,  $\text{C}(R^3)_2\text{O-}$   
oder  $\text{C}(R^3)_2\text{OC}(R^3)_2$ ,

- Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,
- T unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^4$  substituiertes  $(CH_2)_p$ , wobei 1 bis 2  $CH_2$ -Gruppen durch N-, O- und/oder S-Atome ersetzt sein können,
- 5  $R^4$  Hal, A,  $-[C(R^3)_2]_n$ -Ar,  $-[C(R^3)_2]_n$ -Het,  $-[C(R^3)_2]_n$ -Cycloalkyl,  $OR^2$ ,  $N(R^2)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $[C(R^3)_2]_nCOOR^2$ ,  $CON(R^2)_2$ ,  $NR^2COA$ ,  $NR^2SO_2A$ ,  $COR^2$ ,  $SO_2NR^2$ ,  $S(O)_m A$  oder Carbonylsauerstoff,
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin  
 10 eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch  $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  
 15  $-[C(R^3)_2]_n$ -Het,  $-[C(R^3)_2]_n$ -Cycloalkyl,  $OR^2$ ,  $N(R^2)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $[C(R^3)_2]_nCOOR^2$ ,  $O[C(R^3)_2]_oCOOR^2$ ,  $CON(R^2)_2$ ,  $NR^2COA$ ,  $NR^2SO_2A$ ,  $COR^2$ ,  $SO_2N(R^2)_2$ ,  $S(O)_m A$  substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  
 20  $-[C(R^3)_2]_n$ -Het,  $-[C(R^3)_2]_n$ -Cycloalkyl,  $OR^3$ ,  $N(R^3)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $[C(R^3)_2]_nCOOR^3$ ,  $O[C(R^3)_2]_oCOOR^3$ ,  $CON(R^3)_2$ ,  $NR^3COA$ ,  $NR^3SO_2A$ ,  $COR^3$ ,  $SO_2N(R^3)_2$ ,  $S(O)_m A$  substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- 25 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A,  $-[C(R^3)_2]_n$ -Ar,  $-[C(R^3)_2]_n$ -Cycloalkyl,  $OR^2$ ,  $N(R^2)_2$ ,  
 30  $NO_2$ , CN,  $[C(R^3)_2]_nCOOR^2$ ,  $O[C(R^3)_2]_oCOOR^2$ ,  $CON(R^2)_2$ ,  $NR^2COA$ ,  $NR^2SO_2A$ ,  $COR^2$ ,  $SO_2NR^2$  und/oder  $S(O)_m A$  substituiert sein kann,
- Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
 35 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A,  $-[C(R^3)_2]_n$ -Ar,  $-[C(R^3)_2]_n$ -Cycloalkyl,  $OR^3$ ,  $N(R^3)_2$ ,

$\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{COOR}^3$ ,  $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_o\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  
 $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^3$  und/oder  $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$  substituiert  
sein kann,

5 Hal F, Cl, Br oder I,  
n 0, 1 oder 2,  
m 0, 1 oder 2,  
o 1, 2 oder 3,  
p 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

10 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

20 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose,  
25 Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin  
30 Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus  
35 der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung throm-

boembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO  
5 96/40679 beschrieben.

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der  
10 aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen  
15 20 Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, *94*, 1705-1712 erfolgen.

25 Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.  
30

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und  
35 antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-

Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, 63, 220-223 beschrieben.

5 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, 71, 314-319 erfolgen.

10 Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

15 Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in  
20 *Thrombosis Research* **1996**, 84, 73-81 beschrieben.

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa  
25 beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen  
30 Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094 beschrieben.

35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

5 Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

10 Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;  
E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);  
15 B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);  
M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

20 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle  
25 Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller  
30 Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur  
35 Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

5 Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden  
10 weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich  
15 Arthritis, sowie Diabetes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-  
20 47).

Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem  
25 "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

30 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.  
35



Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

5

a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden und/oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man

10

i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat oder Oxazolidinonderivat durch Hydrogenolyse oder Solvolyse freisetzt,

15

ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

20

b) einen Rest E in einen anderen Rest E umwandelt, indem man

i) eine Cyangruppe zu einer Amidinogruppe umsetzt,

ii) eine Amidgruppe zu einer Aminoalkylgruppe reduziert,

iii) eine Cyangruppe zu einer Aminoalkylgruppe reduziert,

25

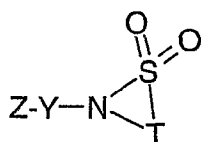
c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,

worin X  $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^2$ ,  $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{NR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{C}(\text{R}^3)_2\text{O}-$  oder  $\text{C}(\text{R}^3)_2\text{OC}(\text{R}^3)_2$ , bedeutet,

30

eine Verbindung der Formel II

35



II

worin

Z  $\text{NHR}^2$ ,  $\text{NHR}^2\text{C(R}^3)_2$ , OH oder  $\text{HO(R}^3)_2$  bedeutet  
und  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , T und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe  
vorliegt, diese geschützt ist,

mit einer Verbindung der Formel III

10 
$$\text{E-W-C(R}^3)_2\text{L} \quad \text{III}$$

worin

L Cl, Br oder I bedeutet und  $\text{R}^3$ , E und W die in Anspruch 1 angegebenen  
Bedeutungen haben,

15 umsetzt,  
und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

20 d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,  
worin X  $\text{CONR}^2$  oder  $\text{CONR}^2\text{C(R}^3)_2$  bedeutet,

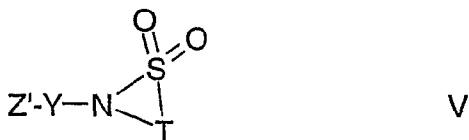
eine Verbindung der Formel IV

25 
$$\text{E-W-CO-L} \quad \text{IV}$$

worin

30 L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet  
und E und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe  
vorliegt, diese geschützt ist,

35 mit einer Verbindung der Formel V



5 worin

Z' NHR<sup>2</sup> oder NHR<sup>2</sup>C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> bedeutet

und R<sup>2</sup>, Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
umsetzt,

10 und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen  
(Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren  
sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der  
Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen  
20 an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen  
Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder  
Alkoholate.

25 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die  
Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte  
Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen,  
Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die  
30 im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen  
Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungs-  
gemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)  
35 beschrieben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

5 Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

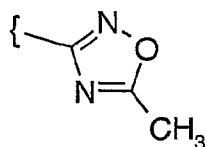
Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

10 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter E, W, X, Y, T die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

15 Tritt in einer Verbindung ein- und derselbe Rest mehrfach auf, wie z.B.  $R^2$ , so sind dessen Bedeutungen unabhängig voneinander.

$R^1$  bedeutet vorzugsweise z.B. CN, Amidino, Hal,  $NH_2$ ,  $CH_2NH_2$  oder

20



25

$R^1$  bedeutet ganz besonders bevorzugt Amidino, Hal,  $NH_2$  oder  $CH_2NH_2$ .

E bedeutet vorzugsweise z.B. einen durch  $R^1$  substituierten Phenyl- oder Isochinolinring.

30

W bedeutet vorzugsweise z.B.  $-OC(R^2)_2-$ ,  $-NR^2C(R^2)_2-$ ,  $-NR^2COOC(R^2)_2-$ ,  $-NR^2CONR^2C(R^2)_2-$  oder einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiert ist und/oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiert sein kann.

35

W bedeutet besonders bevorzugt OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR', NHCONHCHAR' oder einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiert ist und/oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiert sein kann.

W bedeutet besonders bevorzugt OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR', NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen.

R<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise H, A, CH<sub>2</sub>Ar' oder Ar'.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

-COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

X bedeutet vorzugsweise CONH, CONHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH oder CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>, ganz besonders bevorzugt CONH.

5 Y bedeutet vorzugsweise Alkylen oder Ar-diyl, besonders bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen oder unsubstituiertes oder einfach durch A oder F substituiertes 1,4-Phenylen, ferner auch Pyridin-diyl, vorzugsweise Pyridin-2,5-diyl. Y bedeutet insbesondere unsubstituiertes oder einfach  
10 durch Methyl, Ethyl oder Propyl substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen.

Ar bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan,  
15 Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,  
20 Aminocarbonyl, mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Ar bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder  
25 zweifach durch Hal, A oder CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl.

Ar' bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan,  
30 Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,  
35 Aminocarbonyl, mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Ar' bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl.

- 5 Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin  
10 bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter  
20 bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.
- 25 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.
- Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3-
- 30  
35

oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Het<sup>1</sup> bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het<sup>1</sup> kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-



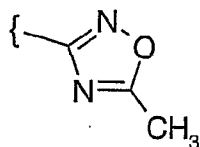
pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrroli-  
 danyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder  
 -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3-  
 5 oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-,  
 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -  
 4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3-  
 oder -4-pyridaziny, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-  
 Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinoly, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinoly, 2-, 3-, 5-,  
 10 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-  
 Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl,  
 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-  
 15 benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-  
 Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-  
 benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

20 T bedeutet vorzugsweise  $(\text{CH}_2)_3$  oder  $(\text{CH}_2)_4$ .

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren  
 besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen.  
 Die Formel I umschließt alle diese Formen.

25 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejeni-  
 gen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten  
 Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.  
 Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden  
 30 Teilformeln Ia bis Iq ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen  
 und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I  
 angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

35 in Ia      E      einfach durch  $\text{R}^1$  substituiertes Ar oder Het,  
               $\text{R}^1$     CN, Amidino, Hal,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  oder



5

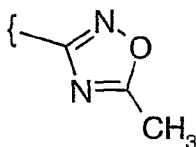
bedeuten;

in Ib      W    OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
 10            NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
               gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen  
               bedeutet;

in Ic      W    OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
 15            NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
               gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,  
               Ar'    unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder  
                   CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl  
 20            bedeuten;

in Id      E    einfach durch R<sup>1</sup> substituiertes Ar oder Het,  
              R<sup>1</sup>    CN, Amidino, Hal, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder

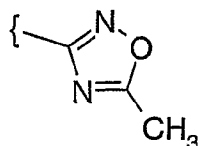
25



30            W    OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
               NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
               gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,  
               Ar'    unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder  
 35            CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl  
               bedeuten;

in Ie E einfach durch R<sup>1</sup> substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,  
 R<sup>1</sup> CN, Amidino, Hal, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder

5



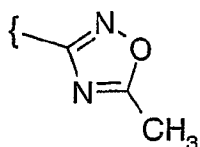
10

W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
 NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
 gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,  
 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder  
 CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl  
 bedeuten;

15

in If E einfach durch R<sup>1</sup> substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,  
 R<sup>1</sup> CN, Amidino, Hal, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder

20



25

W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
 NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
 gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,  
 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder  
 CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl,  
 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen  
 bedeuten;

30

35

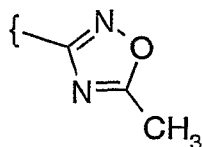
in Ig X CONH, CONHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH oder CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>

bedeutet;

in lh Y Ar-diyl oder Het-diyl bedeutet;

5 in li E einfach durch  $R^1$  substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,  
 $R^1$  CN, Amidino, Hal,  $NH_2$ ,  $CH_2NH_2$  oder

10



15

W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
 NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
 gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,  
 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder  
 $CF_3$  substituiertes Phenyl,

20

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,  
 Y Ar-diyl

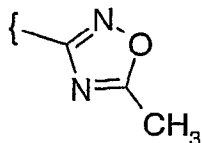
bedeuten;

25

in lj X CONH bedeutet;

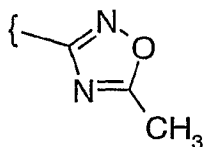
in lk E einfach durch  $R^1$  substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,  
 $R^1$  CN, Amidino, Hal,  $NH_2$ ,  $CH_2NH_2$  oder

30



35

- 5                   W   OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
                      NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
                      gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,  
                      Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder  
                      CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl,  
                      A   Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,  
                      X   CONH,  
                      Y   Ar-diyl  
10                   bedeuten;
- in II   T   (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>   bedeutet;
- 15                   in Im   Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
                              oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O-  
                              und/oder S- Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder  
                              zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal oder A substituiert  
                              sein kann,  
20                   bedeutet;
- in In   Y   Ar-diyl oder Het-diyl,  
                              Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder  
25                               CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl,  
                              Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
                              oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O-  
                              und/oder S- Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder  
30                               zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal oder A substituiert  
                              sein kann,  
                              bedeutet;
- in Io   E   einfach durch R<sup>1</sup> substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,  
35                       R<sup>1</sup> CN, Amidino, Hal, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder

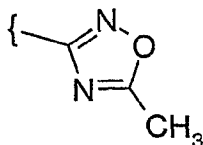


5

- W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,
- 10 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder  
CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl,
- A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,
- X CONH,
- 15 Y Ar-diyl oder Het-diyl,
- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O-  
und/oder S- Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder  
zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal oder A substituiert  
sein kann,
- 20 T (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>  
bedeuten;

- 25 in Ip E einfach durch R<sup>1</sup> substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,  
R<sup>1</sup> CN, Amidino, Hal, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder

30



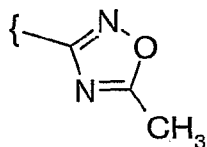
35

- W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
NHCONHCHAR' oder Piperidin-1,2-diyl,

- 5
- Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl,  
 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,  
 X CONH,  
 Y Ar-diyl,  
 T (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>  
 bedeuten;

- 10 in Iq E einfach durch R<sup>1</sup> substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,  
 R<sup>1</sup> CN, Amidino, Hal, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder

15



20

- W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
 NHCONHCHAR' oder Piperidin-1,2-diyl,  
 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder  
 CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl,  
 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,  
 X CONH,  
 25 Y Ar-diyl,  
 T (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>,  
 Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder  
 CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl  
 30 bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-  
 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III, IV und V sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Phenolkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.



Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.

In den Verbindungen der Formel IV bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel IV.

5 Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

10 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

15 Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch  
20 Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat kann z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B.  
25 Raney-Nickel) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich die nachfolgend angegebenen, insbesondere Alkohole wie Methanol oder Ethanol, organische Säuren wie Essigsäure oder Propionsäure oder Mischungen daraus. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei  
30 Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° (Raumtemperatur) und 1-10 bar durchgeführt.

35 Die Einführung der Oxadiazolgruppe gelingt z.B. durch Umsetzung der Cyanverbindungen mit Hydroxylamin und Reaktion mit Phosgen,

Dialkylacarbonat, Chlorameisensäureester, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Acetanhydrid.

5 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, 10 eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I 15 entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

20 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

25 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des 30 Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im 35 übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit

dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem

5 Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluy; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC

10 (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

15 Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des

20 Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen

25 Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl

30 besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit

35 starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder

Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie  
5 Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme);  
10 Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure;  
15 Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie  
20 z.B. Pd/C.

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I kann man an ein Nitril auch Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem  
25 man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit  $H_2S$  in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B.  $CH_3I$ , in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit  $NH_3$  zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von  $HCl$  in den entsprechenden Imidoester  
30 umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt (Pinner-Synthese), oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

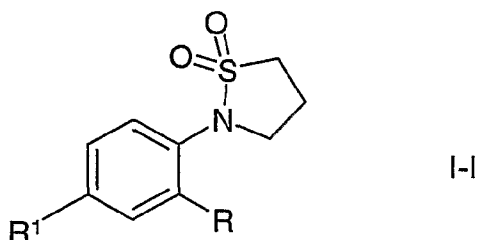
5      Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit  $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$  umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan  
10      oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

15      Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.  
20      Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische  
25      ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure,  
30      Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der  
35      Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Einige der Ausgangsverbindungen sind neu. Daher sind weiterhin Gegenstand der Erfindung die Zwischenverbindungen der Formel I-I



worin

$R^1$   $\text{NO}_2$  oder  $\text{NH}_2$ ,

$R$  Methyl, Chlor oder Trifluormethyl

bedeuten,

sowie deren Salze.

Die Herstellung erfolgt wie im Reaktionsschema des Beispiels 2 angegeben.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen



Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

5

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

10

15

20

25

30

35

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

5 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, 10 Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch 15 lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur 20 Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

25 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen 30 und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

35 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körperge-

- 5 wicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.
- 10 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 15 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- 20 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
- 25 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren
- 30 Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.
- 35 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,

Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

10 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit  
15 Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

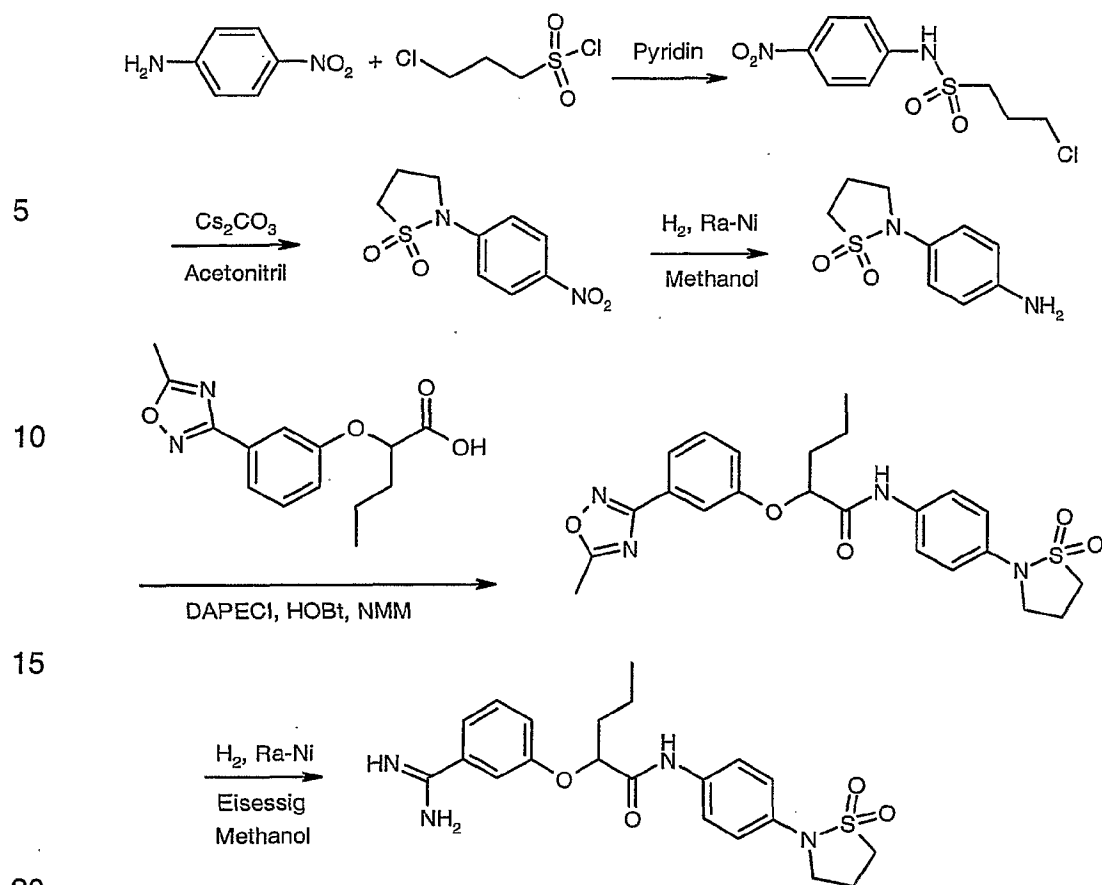
20 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$   
FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$   
ESI (Electrospray Ionization)  $(M+H)^+$  (wenn nichts anderes angegeben)

#### Beispiel 1

25 Die Herstellung von 2-(3-Amidino-phenoxy)-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-valeriansäureamid erfolgt wie in nachstehendem Schema angegeben:

30

35



Eine Lösung von 5.00 g (36.2 mmol) 4-Nitroanilin und 6.41 g (36.2 mmol) 3-Chlorpropansulfonylchlorid in 20 ml Pyridin wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen. Der dabei ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet: 3-Chlorpropan-1-sulfonsäure-(4-nitro-phenyl)-amid als gelblicher Feststoff; ESI 279.

Eine Lösung von 7.40 g (26.6 mmol) 3-Chlorpropan-1-sulfonsäure-(4-nitrophenyl)-amid in 150 ml Acetonitril wird mit 13.0 g (40.0 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird wie üblich aufgearbeitet und das Rohprodukt an einer Kieselgelsäule mit Ethylacetat/Petrolether als Laufmittel chromato-

graphiert: 2-(4-Nitrophenyl)-isothiazolidin-1,1-dioxid als gelblicher Feststoff; ESI 243.

5 Eine Lösung von 2.60 g (10.7 mmol) 2-(4-Nitrophenyl)-isothiazolidin-1,1-dioxid in 50 ml Tetrahydrofuran wird mit 1.0 g wasserfeuchtem Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 2-(4-Aminophenyl)-isothiazolidin-1,1-dioxid als bräunlicher Feststoff; ESI 213.

10 Eine Lösung von 212 mg (1.00 mmol) 2-(4-Aminophenyl)-isothiazolidin-1,1-dioxid, 276 mg (1.00 mmol) 2-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-pentansäure, 192 mg (1.00 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 135 mg (1.00 mmol) Hydroxybenztriazolhydrat (HOBt) in 1 ml DMF wird mit 101  $\mu$ l (1.00 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert: 2-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-valeriansäureamid als farbloser Feststoff; ESI 471.

25 Eine Lösung von 200 mg (0.425 mmol) 2-[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-valeriansäureamid in 10 ml Methanol wird mit 1.5 g wasserfeuchtem Raney-Nickel, 0.5 ml Eisessig und 0.5 ml Wasser versetzt und hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft: 2-(3-Amidino-phenoxy)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-valeriansäureamid, Acetat ("AA") als farbloser Feststoff; ESI 431.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

35

2-(3-Amidino-phenoxy)-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-valeriansäureamid, Acetat, ESI 335;

2-(3-Amidino-phenoxy)-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid.

5

### Beispiel 2

Die Herstellung von 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid erfolgt wie in nachstehendem Schema angegeben:

10

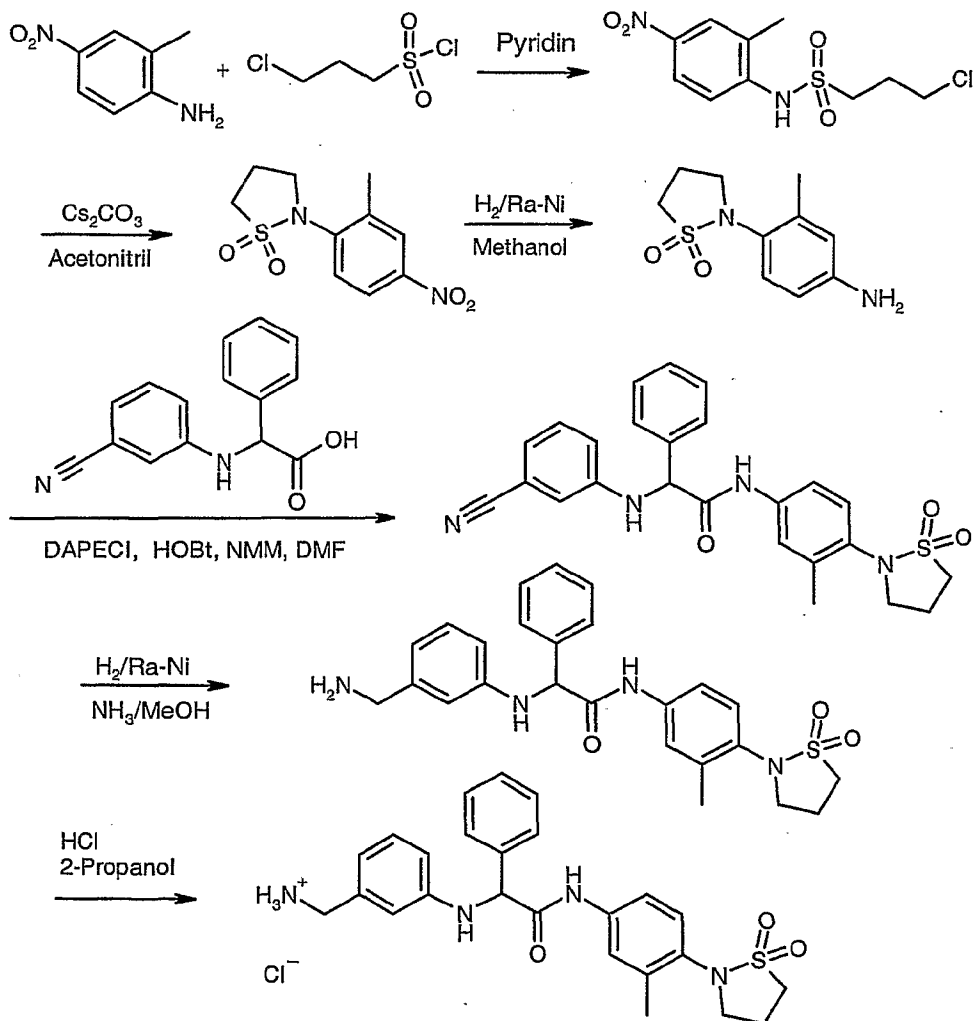
15

20

25

30

35



5 Eine Lösung von 5.51 g (36.2 mmol) 2-Methyl-4-nitroanilin und 6.41 g (36.2 mmol) 3-Chlorpropansulfonylchlorid in 20 ml Pyridin wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen. Der dabei ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet: 3-Chlorpropan-1-sulfonsäure-(2-methyl-4-nitrophenyl)-amid als gelblicher Feststoff; ESI 293.

10 Eine Lösung von 6.50 g (22.2 mmol) 3-Chlorpropan-1-sulfonsäure-(2-methyl-4-nitrophenyl)-amid in 150 ml Acetonitril wird mit 11.1 g Caesiumcarbonat (34.0 mmol) versetzt und 18 Stunden bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird wie üblich aufgearbeitet und das  
15 Rohprodukt an einer Kieselgelsäule mit Ethylacetat/Petrolether als Laufmittel chromatographiert: 2-(2-Methyl-4-nitrophenyl)-isothiazolidin-1,1-dioxid als gelblicher Feststoff; ESI 257.

20 Eine Lösung von 2.50 g (9.76 mmol) 2-(2-Methyl-4-nitrophenyl)-isothiazolidin-1,1-dioxid in 50 ml Tetrahydrofuran wird mit 1.0 g wasserfeuchtem Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 2-(2-Methyl-4-aminophenyl)-isothiazolidin-1,1-dioxid als gelblicher  
25 Feststoff; ESI 227.

Eine Lösung von 113 mg (0.500 mmol) 2-(2-Methyl-4-aminophenyl)-isothiazolidin-1,1-dioxid, 126 mg (0.500 mmol) (3-Cyano-phenylamino)-phenylelessigsäure, 96.0 mg (0.500 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 68 mg (0.500 mmol) Hydroxybenztriazolhydrat (HOBt) in 1 ml DMF wird mit 51  $\mu$ l (0.500 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der  
30 Niederschlag abfiltriert: 2-(3-Cyano-phenylamino)-*N*-[4-(isothiazolidin-



1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid als farbloser Feststoff; ESI 461.

5 Eine Lösung von 200 mg (0.434 mmol) 2-(3-Cyano-phenylamino)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid in 3 ml Methanol wird mit 200 mg wasserfeuchtem Raney-Nickel und 1.0 ml methanolischer Ammoniaklösung versetzt und bei 50°C hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft: 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid als farbloser Feststoff; ESI 465.

15 137 mg (0.295 mmol) 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid wird in 2.95 ml (0.295 mmol) 0.1N HCl in 2-Propanol gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und anschließend lyophilisiert: 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid ("BB") als farbloser Feststoff; ESI 465.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

25 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 451;

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-chlor-4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

30 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-chlor-4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-trifluormethyl-4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

35 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-trifluormethyl-4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-3-phenyl-propionamid.

## Pharmakologische Daten

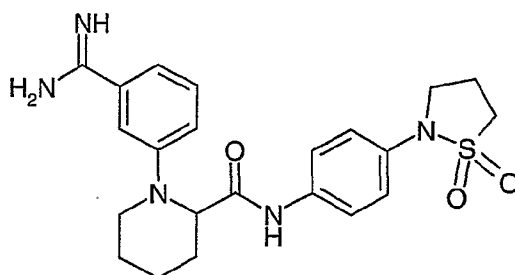
Tabelle 1 Affinität zu Rezeptoren

Verbindung Nr.	FXa-IC <sub>50</sub> [M]	TF/FVIIa-IC <sub>50</sub> [M]
"AA"	3.5 x 10 <sup>-7</sup>	4.5 x 10 <sup>-7</sup>
"BB"	4.9 x 10 <sup>-7</sup>	8.7 x 10 <sup>-7</sup>

## Beispiel 3

Analog Beispiel 1 erhält man die nachstehende Verbindung

1-[1-(3-Amidino-phenyl)-piperidin-2-yl]-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-carbonsäureamid



## Beispiel 4

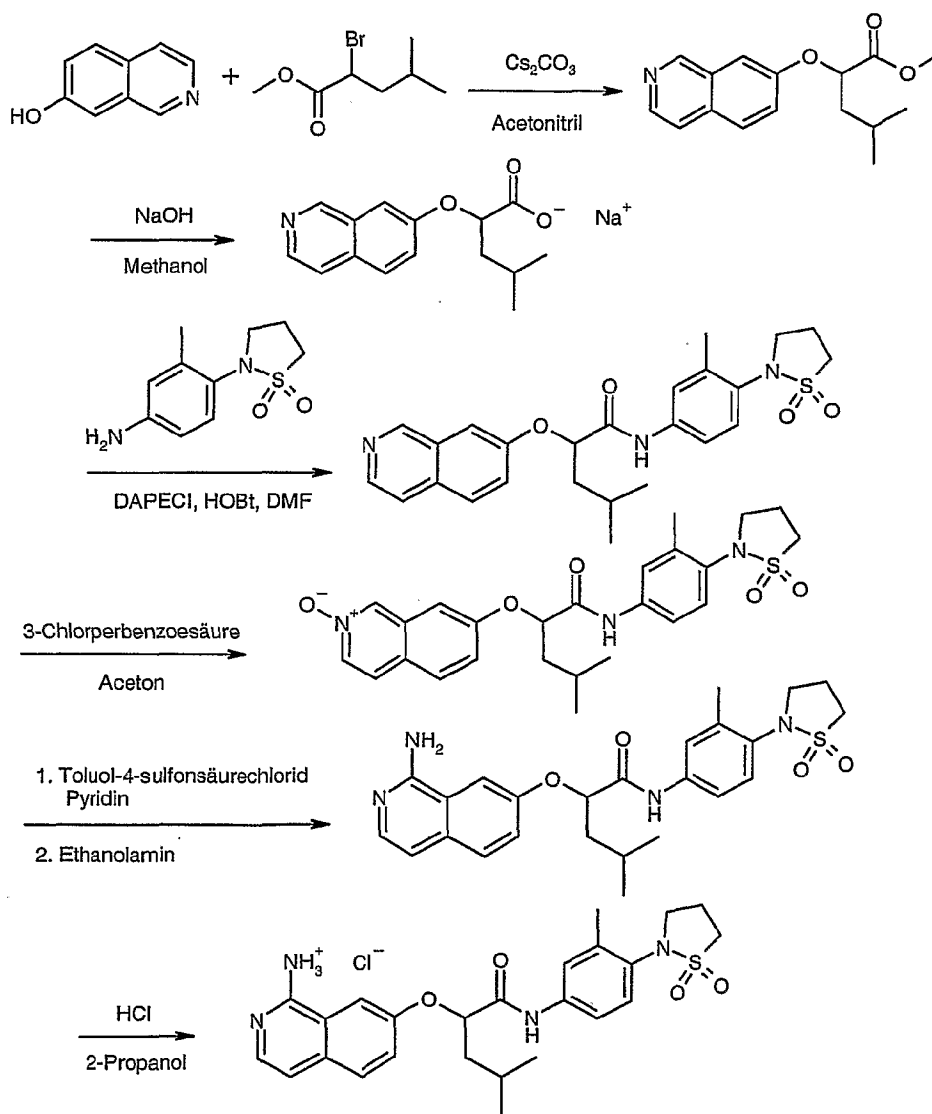
Analog Beispiel 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

1-[1-(3-Aminomethyl-phenyl)-piperidin-2-yl]-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-carbonsäureamid, ESI 429 und

1-[1-(3-Aminomethyl-phenyl)-piperidin-2-yl]-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-carbonsäureamid, ESI 443.

### Beispiel 5

Die Herstellung von 2-(1-Amino-isoquinolin-7-yloxy)-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid erfolgt wie in nachstehendem Schema angegeben:



Analog erhält man die Verbindungen

(2S)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 483;

(2S)-2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, ESI 469.

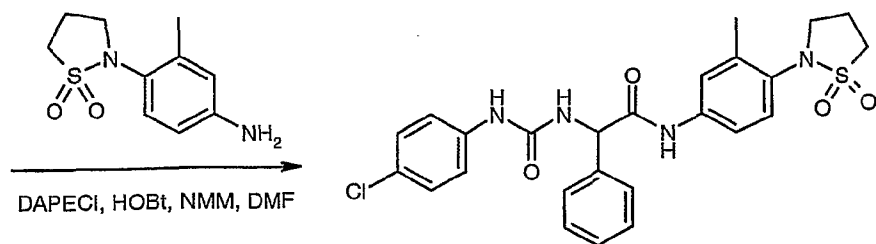
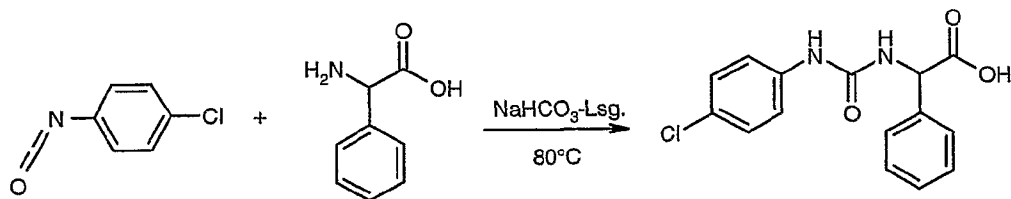
Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,

2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid.

#### Beispiel 6

Die Herstellung von 2-[(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid erfolgt wie in nachstehendem Schema angegeben:



Analog erhält man ausgehend von (2R)-2-Phenylglycin die Verbindungen

(2R)-2-[(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 513 und

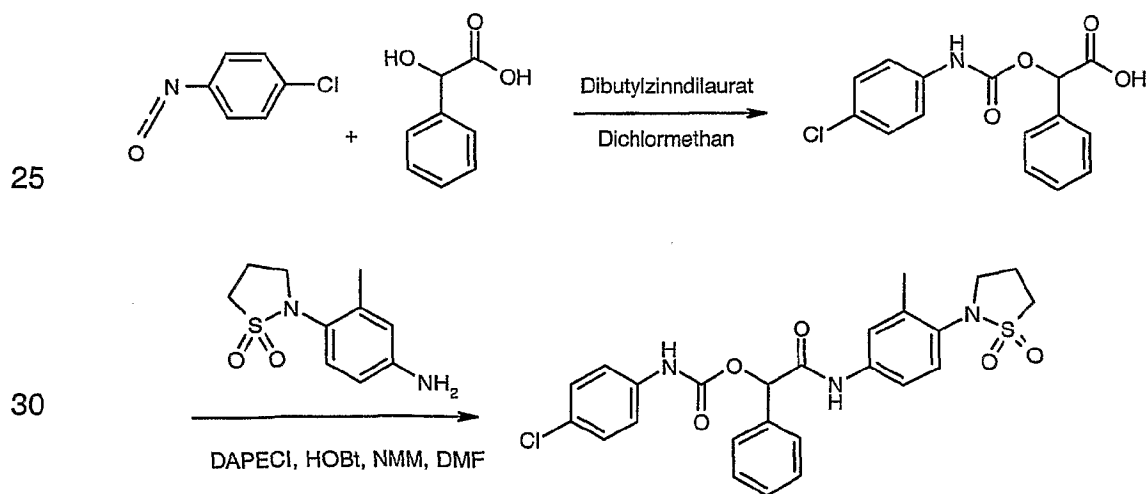
(2R)-2-[(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 513.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

2-[(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

2-[(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-valeriansäureamid.

Die Herstellung von 2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid erfolgt wie in nachstehendem Schema angegeben:



Analog erhält man ausgehend von (2R)-2-Hydroxy-phenylessigsäure die Verbindungen

(2R)-2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 514 und

(2R)-2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 500.

5

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-valeriansäureamid und

10

2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-3-phenyl-propionamid.

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

**Beispiel B: Suppositorien**

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

5

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10

**Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

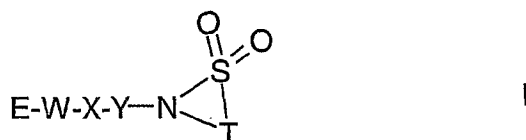
30

35



# Patentansprüche

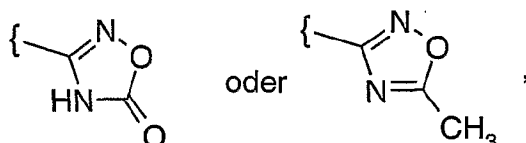
## 1. Verbindungen der Formel I



worin

E unsubstituiertes oder einfach durch  $R^1$  substituiertes Ar oder Het,

$R^1$  CN,  $\text{CON}(R^3)_2$ ,  $[\text{C}(R^3)_2]_n\text{N}(R^2)_2$ ,  $\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ , das auch einfach durch  $-\text{COR}^2$ ,  $-\text{COOR}^2$ ,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{OCOR}^2$ ,  $\text{OCOOR}^2$  oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,



$R^2$  H, A,  $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Ar}'$ ,  $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Het}'$  oder  $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ ,

$R^3$  H oder A,

W  $-\text{C}(R^2)_{2-}$ ,  $-\text{C}(R^2)_2]_{2-}$ ,  $-\text{OC}(R^2)_{2-}$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(R^2)_{2-}$ ,  $-\text{NR}^2\text{COOC}(R^2)_{2-}$ ,  $-\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{C}(R^2)_{2-}$ , einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff substituiert ist und/oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,  $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Het}$ ,  $-\text{C}(R^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{OR}^2$ ,  $\text{N}(R^2)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $[\text{C}(R^3)_2]_n\text{COOR}^2$ ,  $\text{O}[\text{C}(R^3)_2]_n\text{COOR}^2$ ,  $\text{CON}(R^2)_2$ ,  $\text{NR}^2\text{COA}$ ,  $\text{NR}^2\text{CON}(R^2)_2$ ,  $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^2$  und/oder  $\text{S(O)}_m\text{A}$  substituiert sein kann,

	X	$\text{CONR}^2$ , $\text{CONR}^2\text{C(R}^3)_2$ , $-\text{C(R}^3)_2\text{NR}^2$ , $-\text{C(R}^3)_2\text{NR}^2\text{C(R}^3)_2$ , $\text{C(R}^3)_2\text{O-}$ oder $\text{C(R}^3)_2\text{OC(R}^3)_2$ ,
	Y	Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,
5	T	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch $\text{R}^4$ substituiertes $(\text{CH}_2)_p$ , wobei 1 bis 2 $\text{CH}_2$ -Gruppen durch N-, O- und/oder S-Atome ersetzt sein können,
	$\text{R}^4$	Hal, A, $-\text{[C(R}^3)_2]_n\text{-Ar}$ , $-\text{[C(R}^3)_2]_n\text{-Het}$ , $-\text{[C(R}^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ , $\text{OR}^2$ , $\text{N(R}^2)_2$ , $\text{NO}_2$ , $\text{CN}$ , $[\text{C(R}^3)_2]_n\text{COOR}^2$ , $\text{CON(R}^2)_2$ , $\text{NR}^2\text{COA}$ , 10 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ , $\text{COR}^2$ , $\text{SO}_2\text{NR}^2$ , $\text{S(O)}_m\text{A}$ oder Carbonylsauerstoff,
	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei $\text{CH}_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-\text{CH=CH-}$ Gruppen und/oder auch 1-7 H- 15 Atome durch F ersetzt sein können,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-\text{[C(R}^3)_2]_n\text{-Het}$ , $-\text{[C(R}^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ , $\text{OR}^2$ , $\text{N(R}^2)_2$ , $\text{NO}_2$ , $\text{CN}$ , $[\text{C(R}^3)_2]_n\text{COOR}^2$ , $\text{O[C(R}^3)_2]_o\text{COOR}^2$ , $\text{CON(R}^2)_2$ , $\text{NR}^2\text{COA}$ , 20 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ , $\text{COR}^2$ , $\text{SO}_2\text{N(R}^2)_2$ , $\text{S(O)}_m\text{A}$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
	$\text{Ar}'$	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-\text{[C(R}^3)_2]_n\text{-Het}$ , $-\text{[C(R}^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ , $\text{OR}^3$ , $\text{N(R}^3)_2$ , $\text{NO}_2$ , $\text{CN}$ , $[\text{C(R}^3)_2]_n\text{COOR}^3$ , $\text{O[C(R}^3)_2]_o\text{COOR}^3$ , $\text{CON(R}^3)_2$ , $\text{NR}^3\text{COA}$ , 25 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ , $\text{COR}^3$ , $\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$ , $\text{S(O)}_m\text{A}$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S- 30 Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, Hal, A, $-\text{[C(R}^3)_2]_n\text{-Ar}$ , $-\text{[C(R}^3)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ , $\text{OR}^2$ , $\text{N(R}^2)_2$ , $\text{NO}_2$ , $\text{CN}$ , $[\text{C(R}^3)_2]_n\text{COOR}^2$ , $\text{O[C(R}^3)_2]_o\text{COOR}^2$ , $\text{CON(R}^2)_2$ , $\text{NR}^2\text{COA}$ , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$ , $\text{COR}^2$ , 35 $\text{SO}_2\text{NR}^2$ und/oder $\text{S(O)}_m\text{A}$ substituiert sein kann,
	Het'	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-

Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach  
 durch Carbonylsauerstoff, Hal, A,  $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$ ,  
 $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N(R}^3\text{)}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{COOR}^3$ ,  
 $\text{O[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_o\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON(R}^3\text{)}_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  
 $\text{SO}_2\text{NR}^3$  und/oder  $\text{S(O)}_m\text{A}$  substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2,

o 1, 2 oder 3,

p 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

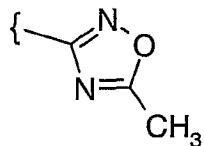
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
 Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

E einfach durch  $\text{R}^1$  substituiertes Ar oder Het,

$\text{R}^1$  CN, Amidino, Hal,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  oder



bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
 Verhältnissen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

W  $\text{OCHAR}'$ ,  $\text{OCHA}$ ,  $\text{NHCHAR}'$ ,  $\text{NHCHA}$ ,  $\text{NHCOOCHAR}'$ ,  
 $\text{NHCONHCHAR}'$  oder einen unsubstituierten einkernigen  
 gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,

bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

5

4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,

10

Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder CF<sub>3</sub>  
substituiertes Phenyl

bedeutet,

15

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

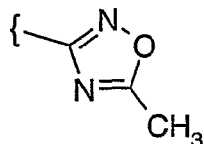
5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4,  
worin

20

E einfach durch R<sup>1</sup> substituiertes Ar oder Het,

R<sup>1</sup> CN, Amidino, Hal, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder

25



30

W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,

Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder CF<sub>3</sub>  
substituiertes Phenyl

35

bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

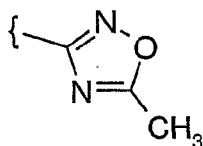
5

6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

E einfach durch  $R^1$  substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,

$R^1$  CN, Amidino, Hal,  $NH_2$ ,  $CH_2NH_2$  oder

10



15

W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR', NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,

20

Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder  $CF_3$  substituiertes Phenyl

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

25

Verhältnissen.

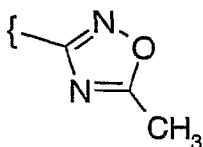
7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin

30

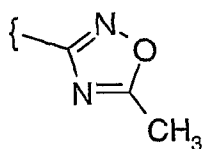
E einfach durch  $R^1$  substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,

$R^1$  CN, Amidino, Hal,  $NH_2$ ,  $CH_2NH_2$  oder

35



- W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,  
5 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder CF<sub>3</sub>  
substituiertes Phenyl,  
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen  
bedeuten,  
10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.
- 15 8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7,  
worin  
X CONH, CONHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH oder CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub> bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
20 Verhältnissen.
9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8,  
worin  
25 Y Ar-diyl oder Het-diyl bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.
- 30 10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9,  
worin  
E einfach durch R<sup>1</sup> substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,  
35 R<sup>1</sup> CN, Amidino, Hal, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder



5

W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,

10

Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder CF<sub>3</sub>  
substituiertes Phenyl,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,

Y Ar-diyl

bedeuten,

15

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

20

11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10,  
worin

X CONH bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen

25

Verhältnissen.

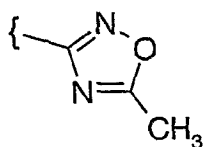
12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11,  
worin

30

E einfach durch R<sup>1</sup> substituiertes Phenyl oder IsochinolyI,

R<sup>1</sup> CN, Amidino, Hal, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder

35



- W OCHAr', OCHA, NHCHAr', NHCHA, NHCOOCHAr',  
NHCONHCHAr' oder einen unsubstituierten einkernigen  
gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,  
5 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder CF<sub>3</sub>  
substituiertes Phenyl,  
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,  
X CONH,  
10 Y Ar-diyl  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
15 Verhältnissen.
13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-12,  
worin  
20 T (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.
- 25 14. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-13;  
worin  
Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-  
30 Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch  
Carbonylsauerstoff, Hal oder A substituiert sein kann,  
bedeutet,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
35 Verhältnissen.



15. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-14,  
worin

Y Ar-diyl oder Het-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder CF<sub>3</sub>  
substituiertes Phenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-  
Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch  
Carbonylsauerstoff, Hal oder A substituiert sein kann,

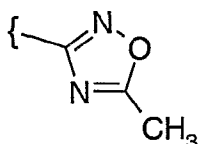
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

16. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-15,  
worin

E einfach durch R<sup>1</sup> substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,

R<sup>1</sup> CN, Amidino, Hal, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder



W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
NHCONHCHAR' oder einen unsubstituierten einkernigen  
gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen,

Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder CF<sub>3</sub>  
substituiertes Phenyl,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,

X CONH,

Y Ar-diyl oder Het-diyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, Hal oder A substituiert sein kann,

T  $(\text{CH}_2)_3$  oder  $(\text{CH}_2)_4$ ,

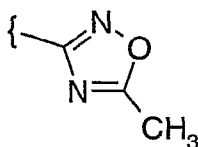
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

17. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-16, worin

E einfach durch  $\text{R}^1$  substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,

$\text{R}^1$  CN, Amidino, Hal,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  oder



W  $\text{OCHAr}^1$ ,  $\text{OCHA}$ ,  $\text{NHCHAr}^1$ ,  $\text{NHCHA}$ ,  $\text{NHCOOCHAr}^1$ ,  $\text{NHCONHCHAr}^1$  oder Piperidin-1,2-diyl,

$\text{Ar}^1$  unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder  $\text{CF}_3$  substituiertes Phenyl,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,

X CONH,

Y Ar-diyl,

T  $(\text{CH}_2)_3$  oder  $(\text{CH}_2)_4$

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

18. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-16,  
worin

5 E einfach durch R<sup>1</sup> substituiertes Phenyl oder Isochinolyl,  
R<sup>1</sup> CN, Amidino, Hal, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder



W OCHAR', OCHA, NHCHAR', NHCHA, NHCOOCHAR',  
NHCONHCHAR' oder Piperidin-1,2-diyl,  
15 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder CF<sub>3</sub>  
substituiertes Phenyl,  
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen,  
X CONH,  
Y Ar-diyl,  
20 T (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>,  
Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder CF<sub>3</sub>  
substituiertes Phenyl,  
bedeuten,  
25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

30 19. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

2-(3-Amidino-phenoxy)-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-  
valeriansäureamid,  
35 2-(3-Amidino-phenoxy)-N-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-  
phenyl]-valeriansäureamid,

- 2-(3-Amidino-phenoxy)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-  
3-phenyl-propionamid,
- 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-  
yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,
- 5 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-  
yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid,
- 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-chlor-4-(isothiazolidin-1,1-  
dioxid-2-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,
- 10 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-chlor-4-(isothiazolidin-1,1-  
dioxid-2-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,
- 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-trifluormethyl-4-  
(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,
- 15 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[3-trifluormethyl-4-  
(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,
- 2-(3-Aminomethyl-phenylamino)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-  
yl)-3-methyl-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
- 20 1-[1-(3-Amidino-phenyl)-piperidin-2-yl]-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-  
dioxid-2-yl)-phenyl]-carbonsäureamid,
- 1-[1-(3-Aminomethyl-phenyl)-piperidin-2-yl]-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-  
dioxid-2-yl)-phenyl]-carbonsäureamid,
- 25 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-  
phenyl]-valeriansäureamid,
- 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-  
3-methyl-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,
- 2-(1-Amino-isochinolin-7-yloxy)-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-  
phenyl]-3-phenyl-propionamid,
- 30 2-[(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-  
methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,
- 2-[(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-  
methyl-phenyl]-3-phenyl-propionamid,
- 35

2-[(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-valeriansäureamid,  
2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,  
5 2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-valeriansäureamid,  
2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl)-3-methyl-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

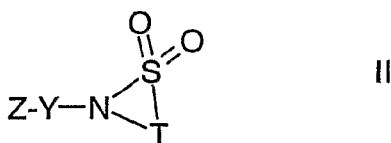
10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 15 20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-19 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 20 a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden und/oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man
- 25 i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat oder Oxazolidinonderivat durch Hydrogenolyse oder Solvolyse freisetzt,
- 30 ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,
- 35 b) einen Rest E in einen anderen Rest E umwandelt, indem man
- i) eine Cyangruppe zu einer Amidinogruppe umsetzt,

- ii) eine Amidgruppe zu einer Aminoalkylgruppe reduziert,
- iii) eine Cyangruppe zu einer Aminoalkylgruppe reduziert,

5 c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,  
 worin X  $-C(R^3)_2NR^2$ ,  $-C(R^3)_2NR^2C(R^3)_2$ ,  $C(R^3)_2O-$  oder  
 $C(R^3)_2OC(R^3)_2$ ,  
 bedeutet,

10 eine Verbindung der Formel II



15

worin

Z  $NHR^2$ ,  $NHR^2C(R^3)_2$ , OH oder  $HO(R^3)_2$  bedeutet

und  $R^2$ ,  $R^3$ , T und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen  
 20 haben,

mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe  
 vorliegt, diese geschützt ist,

25 mit einer Verbindung der Formel III



worin

L Cl, Br oder I bedeutet und  $R^3$ , E und W die in Anspruch 1  
 30 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

35

d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,

worin X  $\text{CONR}^2$  oder  $\text{CONR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$  bedeutet,

eine Verbindung der Formel IV

5

E-W-CO-L

IV

worin

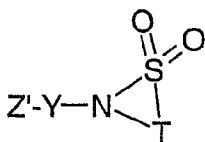
10

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet  
und E und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe  
vorliegt, diese geschützt ist,

15

mit einer Verbindung der Formel V

20



V

worin

25

Z'  $\text{NHR}^2$  oder  $\text{NHR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$  bedeutet  
und  $\text{R}^2$ , Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen  
haben,  
umsetzt,  
und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

30

und/oder  
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

35

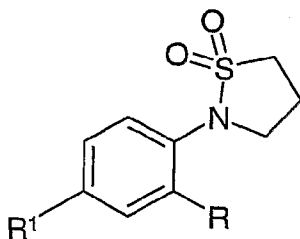
21. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der  
Ansprüche 1 bis 19 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

22. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
- 5 23. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 10 24. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 15 mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 25 25. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren,
- 20 Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
- 25 26. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
- 30 und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren
- 35 Arzneimittelwirkstoffs.



27. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen,  
in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

28. Zwischenverbindungen der Formel I-I



I-I

worin

$R^1$   $\text{NO}_2$  oder  $\text{NH}_2$ ,

R Methyl, Chlor oder Trifluormethyl

bedeuten,

sowie deren Salze.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/11349

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/425 A61K31/445 C07D275/02 C07D417/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 55146 A (LG CHEM INVESTMENT LTD (KR)) 2 August 2001 (2001-08-02) page 1, line 10 - line 12 claims; examples ---	1-28
X	WO 99 06390 A (ATHENA NEUROSCIENCES INC (US)) 11 February 1999 (1999-02-11) claims; examples ---	1-28
X	WO 95 18797 A (WICHITA STATE UNIVERSITY (US)) 13 July 1995 (1995-07-13) page 27, paragraph 2 example 2C claim 1 --- -/--	1-28

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 2003

Date of mailing of the international search report

27/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/11349

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 29346 A (BAYER AG (DE)) 17 June 1999 (1999-06-17) page 1, line 8 Seite 18, Testverbindung, Tabelle claims ---	1-28
X	WO 00 55153 A (ASTRA ZENECA (GB)) 21 September 2000 (2000-09-21) page 1, line 15 page 14, line 22 Seite 87, Formel, Beispiel 11 Seite 88, Verbindung 8, Tabelle V claim 1 ---	1-28
X	WO 94 04496 A (PFIZER INC (US)) 3 March 1994 (1994-03-03) claims; examples ---	1-28
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1992 GROUTAS, W.C. ET AL: "1,2,5,-Thiadiazolidin-3-one 1,1 Dioxide: A powerful Scaffold for Probing the S' Subsites of (Chymo)trypsin-Like Serine Proteases" retrieved from STN, accession no. 2000:898004 Database accession no. 134:307088 XP002223273 Verbindung mit der RN: 334975-88-1 abstract & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1992), 35(13), 2407-14 , ---	1-28
X	EP 0 352 613 A (BAYER AG (DE)) 31 January 1990 (1990-01-31) Seite 2, Formel I examples 75-78 claims ---	1-18, 20, 23, 24, 26
X	WO 99 26621 A (BAYER AG (DE)) 3 June 1999 (1999-06-03) Testsubstanz claims ---	1-18, 20, 23, 24, 26
A	DE 198 04 085 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 5 August 1999 (1999-08-05) page 15, line 16 - line 17 claim 1 --- -/--	1-28

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/11349

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 09027 A (ZENECA LTD (GB)) 25 February 1999 (1999-02-25) page 1, line 11 claim 1	1-28
P,X	WO 02 30930 A (MERCK & CO KG INC (US)) 18 April 2002 (2002-04-18) Formel 17-5, Seite 170 examples 152,153,168-172,180-182,186-188,191 claims	1-20,23, 24,26
P,X	WO 01 85726 A (LG CHEM INVESTMENT LTD (KR)) 15 November 2001 (2001-11-15) page 2, line 15 claims; examples	1-28

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/11349

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: **1-27 (partly)**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
**see supplemental sheet FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP 02/11349

Continuation of Box I.2.

Claims: 1-27 (in part)

The current Claims 1-27 relate to a disproportionately large number of possible compounds. In fact they encompass so many variables that they appear unclear and too broadly worded (PCT Article 6) to the extent that it is impossible to conduct a meaningful search. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that can be considered clear and supported by the description (PCT Article 6) and which can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5), namely compounds comprising the structural features of the examples, that is optionally substituted compounds of formula I in which the ring -N-SO<sub>2</sub>-T is an isothiazole-1, 1-dioxide-2-yl, Y is a phenyl and X is a CONR<sub>2</sub>. The variables W and E were searched in the scope defined in Claim 1; however, not in the scope of the term "derivatives", which is unclear within the meaning of PCT Article 6.

The applicant is advised that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11349

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0155146	A	02-08-2001	KR 2001076973 A KR 2001081202 A KR 2001081598 A KR 2001081600 A AU 2712201 A EP 1254136 A1 WO 0155146 A1	17-08-2001 29-08-2001 29-08-2001 29-08-2001 07-08-2001 06-11-2002 02-08-2001
WO 9906390	A	11-02-1999	AU 740681 B2 AU 8584998 A AU 8605098 A BR 9811598 A CN 1265657 T EP 1000051 A1 EP 0954519 A1 JP 2001502361 T JP 2001512114 T NO 20000413 A NZ 502578 A PL 338521 A1 WO 9906390 A1 WO 9906391 A1 US 2002039745 A1 ZA 9806830 A HU 0002035 A2 US 6489300 B1 US 2002193312 A1 US 2003017993 A1	08-11-2001 22-02-1999 22-02-1999 03-10-2000 06-09-2000 17-05-2000 10-11-1999 20-02-2001 21-08-2001 28-03-2000 31-08-2001 06-11-2000 11-02-1999 11-02-1999 04-04-2002 02-05-2000 28-11-2000 03-12-2002 19-12-2002 23-01-2003
WO 9518797	A	13-07-1995	US 5550139 A AT 215938 T AU 686316 B2 AU 1599895 A CA 2179913 A1 DE 69526330 D1 EP 0739338 A1 JP 9509922 T NZ 279392 A NZ 329766 A WO 9518797 A1	27-08-1996 15-04-2002 05-02-1998 01-08-1995 13-07-1995 16-05-2002 30-10-1996 07-10-1997 27-05-1998 23-02-2001 13-07-1995
WO 9929346	A	17-06-1999	DE 19754573 A1 AU 1488999 A WO 9929346 A1 EP 1067965 A1 JP 2001525376 T	10-06-1999 28-06-1999 17-06-1999 17-01-2001 11-12-2001
WO 0055153	A	21-09-2000	AU 3177800 A BR 0009083 A CN 1350530 T CZ 20013319 A3 EP 1163237 A1 WO 0055153 A1 HU 0105114 A2 JP 2002539207 T NO 20014492 A SK 13112001 A3 TR 200103336 T2	04-10-2000 02-01-2002 22-05-2002 12-12-2001 19-12-2001 21-09-2000 29-07-2002 19-11-2002 12-11-2001 04-06-2002 22-04-2002

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11349

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9404496	A	03-03-1994	AT 208376 T AU 4224993 A CA 2141048 A1 CN 1088917 A DE 69331103 D1 DE 69331103 T2 DK 655996 T3 EP 1114823 A2 EP 0655996 A1 ES 2164072 T3 FI 933641 A JP 2909214 B2 JP 7508755 T MX 9304996 A1 PT 655996 T SI 9300443 A WO 9404496 A1 US 5721255 A	15-11-2001 15-03-1994 03-03-1994 06-07-1994 13-12-2001 14-03-2002 27-12-2001 11-07-2001 07-06-1995 16-02-2002 20-02-1994 23-06-1999 28-09-1995 31-05-1994 29-04-2002 30-06-1994 03-03-1994 24-02-1998
EP 0352613	A	31-01-1990	DE 3901814 A1 AT 104668 T AU 627478 B2 AU 3898989 A CA 1341162 C CN 1039809 A ,B DD 287500 A5 DE 58907493 D1 DK 371389 A EP 0352613 A2 ES 2052829 T3 FI 893571 A ,B, HK 38695 A HU 58036 A2 HU 211160 B3 IE 62704 B1 IL 91126 A JP 2096552 A JP 2963107 B2 KR 183006 B1 NO 892892 A ,B, NZ 230071 A PT 91299 A ,B SG 12595 G US 5506246 A US 5137901 A US 5585392 A US 5300523 A ZA 8905713 A	01-02-1990 15-05-1994 27-08-1992 01-02-1990 02-01-2001 21-02-1990 28-02-1991 26-05-1994 29-01-1990 31-01-1990 16-07-1994 29-01-1990 24-03-1995 28-01-1992 30-10-1995 22-02-1995 30-03-1995 09-04-1990 12-10-1999 01-05-1999 29-01-1990 26-03-1992 08-02-1990 16-06-1995 09-04-1996 11-08-1992 17-12-1996 05-04-1994 25-04-1990
WO 9926621	A	03-06-1999	DE 19751949 A1 AT 206615 T AU 745759 B2 AU 1668599 A BG 104466 A CA 2311126 A1 CN 1279604 T DE 59801724 D1 DK 1051170 T3	27-05-1999 15-10-2001 28-03-2002 15-06-1999 28-02-2001 03-06-1999 10-01-2001 15-11-2001 27-12-2001



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11349

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9926621	A		WO 9926621 A1	03-06-1999
			EP 1051170 A1	15-11-2000
			ES 2164465 T3	16-02-2002
			HU 0004369 A2	28-04-2001
			JP 2001523716 T	27-11-2001
			NO 20002638 A	23-05-2000
			NZ 504656 A	01-02-2002
			PL 340674 A1	12-02-2001
			PT 1051170 T	28-02-2002
			SI 1051170 T1	31-12-2001
			TR 200001471 T2	23-10-2000
			US 6235774 B1	22-05-2001
			US 2001018530 A1	30-08-2001
			ZA 9810668 A	26-05-1999
DE 19804085	A	05-08-1999	DE 19804085 A1	05-08-1999
			AU 2720199 A	23-08-1999
			CA 2319494 A1	12-08-1999
			WO 9940072 A1	12-08-1999
			EP 1060166 A1	20-12-2000
			JP 2002502844 T	29-01-2002
			US 6114532 A	05-09-2000
WO 9909027	A	25-02-1999	AU 8454998 A	08-03-1999
			EP 1015449 A1	05-07-2000
			WO 9909027 A1	25-02-1999
			JP 2001515077 T	18-09-2001
			US 6486154 B1	26-11-2002
WO 0230930	A	18-04-2002	AU 1152702 A	22-04-2002
			AU 1187402 A	22-04-2002
			WO 0230930 A2	18-04-2002
			WO 0230931 A2	18-04-2002
WO 0185726	A	15-11-2001	AU 5683401 A	20-11-2001
			EP 1280802 A1	05-02-2003
			WO 0185726 A1	15-11-2001

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11349

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/425 A61K31/445 C07D275/02 C07D417/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 55146 A (LG CHEM INVESTMENT LTD (KR)) 2. August 2001 (2001-08-02) Seite 1, Zeile 10 - Zeile 12 Ansprüche; Beispiele ---	1-28
X	WO 99 06390 A (ATHENA NEUROSCIENCES INC (US)) 11. Februar 1999 (1999-02-11) Ansprüche; Beispiele ---	1-28
X	WO 95 18797 A (WICHITA STATE UNIVERSITY (US)) 13. Juli 1995 (1995-07-13) Seite 27, Absatz 2 Beispiel 2C Anspruch 1 --- -/-	1-28

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Februar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/02/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cortés, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 29346 A (BAYER AG (DE)) 17. Juni 1999 (1999-06-17) Seite 1, Zeile 8 Seite 18, Testverbindung, Tabelle Ansprüche ----	1-28
X	WO 00 55153 A (ASTRA ZENECA (GB)) 21. September 2000 (2000-09-21) Seite 1, Zeile 15 Seite 14, Zeile 22 Seite 87, Formel, Beispiel 11 Seite 88, Verbindung 8, Tabelle V Anspruch 1 ----	1-28
X	WO 94 04496 A (PFIZER INC (US)) 3. März 1994 (1994-03-03) Ansprüche; Beispiele ----	1-28
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1992 GROUTAS, W.C. ET AL: "1,2,5,-Thiadiazolidin-3-one 1,1 Dioxide: A powerful Scaffold for Probing the S' Subsites of (Chymo)trypsin-Like Serine Proteases" retrieved from STN, accession no. 2000:898004 Database accession no. 134:307088 XP002223273 Verbindung mit der RN: 334975-88-1 Zusammenfassung & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1992), 35(13), 2407-14 , ----	1-28
X	EP 0 352 613 A (BAYER AG (DE)) 31. Januar 1990 (1990-01-31) Seite 2, Formel I Beispiele 75-78 Ansprüche ----	1-18,20, 23,24,26
X	WO 99 26621 A (BAYER AG (DE)) 3. Juni 1999 (1999-06-03) Testsubstanz Ansprüche ----	1-18,20, 23,24,26
A	DE 198 04 085 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 5. August 1999 (1999-08-05) Seite 15, Zeile 16 - Zeile 17 Anspruch 1 ----- -/--	1-28

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 09027 A (ZENECA LTD (GB)) 25. Februar 1999 (1999-02-25) Seite 1, Zeile 11 Anspruch 1 -----	1-28
P,X	WO 02 30930 A (MERCK & CO KG INC (US)) 18. April 2002 (2002-04-18) Formel 17-5, Seite 170 Beispiele 152,153,168-172,180-182,186-188,191 Ansprüche -----	1-20,23, 24,26
P,X	WO 01 85726 A (LG CHEM INVESTMENT LTD (KR)) 15. November 2001 (2001-11-15) Seite 2, Zeile 15 Ansprüche; Beispiele -----	1-28

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 02/11349

### Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-27 (teilweise)  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

### Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

#### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-27 (teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1-27 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen. In der Tat umfassen sie so viele Veränderliche, daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar und zu weitläufig gefasst erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die im Sinne von Artikel 6 PCT als klar und durch die Beschreibung gestützt, sowie im Sinne des Artikels 5 PCT als in der Patentanmeldung offenbart gelten können, nämlich Verbindungen mit den Strukturmerkmalen der Beispiele, d.h. gegebenenfalls substituierte Verbindungen der Formel I, in denen der Ring -N-SO<sub>2</sub>-T ein Isothiazol-1,1-dioxid-2-yl, Y ein Phenyl und X ein CONR<sub>2</sub> ist. Die Variablen W und E wurden im Anspruch 1 definierten Umfang recherchiert, jedoch nicht im Umfang des, im Sinne des Artikels 6 PCT unklaren Begriffs "Derivate".

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11349

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0155146 A	02-08-2001	KR 2001076973 A	17-08-2001
		KR 2001081202 A	29-08-2001
		KR 2001081598 A	29-08-2001
		KR 2001081600 A	29-08-2001
		AU 2712201 A	07-08-2001
		EP 1254136 A1	06-11-2002
		WO 0155146 A1	02-08-2001
WO 9906390 A	11-02-1999	AU 740681 B2	08-11-2001
		AU 8584998 A	22-02-1999
		AU 8605098 A	22-02-1999
		BR 9811598 A	03-10-2000
		CN 1265657 T	06-09-2000
		EP 1000051 A1	17-05-2000
		EP 0954519 A1	10-11-1999
		JP 2001502361 T	20-02-2001
		JP 2001512114 T	21-08-2001
		NO 20000413 A	28-03-2000
		NZ 502578 A	31-08-2001
		PL 338521 A1	06-11-2000
		WO 9906390 A1	11-02-1999
		WO 9906391 A1	11-02-1999
		US 2002039745 A1	04-04-2002
		ZA 9806830 A	02-05-2000
		HU 0002035 A2	28-11-2000
		US 6489300 B1	03-12-2002
		US 2002193312 A1	19-12-2002
		US 2003017993 A1	23-01-2003
WO 9518797 A	13-07-1995	US 5550139 A	27-08-1996
		AT 215938 T	15-04-2002
		AU 686316 B2	05-02-1998
		AU 1599895 A	01-08-1995
		CA 2179913 A1	13-07-1995
		DE 69526330 D1	16-05-2002
		EP 0739338 A1	30-10-1996
		JP 9509922 T	07-10-1997
		NZ 279392 A	27-05-1998
		NZ 329766 A	23-02-2001
		WO 9518797 A1	13-07-1995
WO 9929346 A	17-06-1999	DE 19754573 A1	10-06-1999
		AU 1488999 A	28-06-1999
		WO 9929346 A1	17-06-1999
		EP 1067965 A1	17-01-2001
		JP 2001525376 T	11-12-2001
WO 0055153 A	21-09-2000	AU 3177800 A	04-10-2000
		BR 0009083 A	02-01-2002
		CN 1350530 T	22-05-2002
		CZ 20013319 A3	12-12-2001
		EP 1163237 A1	19-12-2001
		WO 0055153 A1	21-09-2000
		HU 0105114 A2	29-07-2002
		JP 2002539207 T	19-11-2002
		NO 20014492 A	12-11-2001
		SK 13112001 A3	04-06-2002
		TR 200103336 T2	22-04-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11349

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9404496	A	03-03-1994	AT 208376 T	15-11-2001
			AU 4224993 A	15-03-1994
			CA 2141048 A1	03-03-1994
			CN 1088917 A	06-07-1994
			DE 69331103 D1	13-12-2001
			DE 69331103 T2	14-03-2002
			DK 655996 T3	27-12-2001
			EP 1114823 A2	11-07-2001
			EP 0655996 A1	07-06-1995
			ES 2164072 T3	16-02-2002
			FI 933641 A	20-02-1994
			JP 2909214 B2	23-06-1999
			JP 7508755 T	28-09-1995
			MX 9304996 A1	31-05-1994
			PT 655996 T	29-04-2002
			SI 9300443 A	30-06-1994
			WO 9404496 A1	03-03-1994
			US 5721255 A	24-02-1998
EP 0352613	A	31-01-1990	DE 3901814 A1	01-02-1990
			AT 104668 T	15-05-1994
			AU 627478 B2	27-08-1992
			AU 3898989 A	01-02-1990
			CA 1341162 C	02-01-2001
			CN 1039809 A ,B	21-02-1990
			DD 287500 A5	28-02-1991
			DE 58907493 D1	26-05-1994
			DK 371389 A	29-01-1990
			EP 0352613 A2	31-01-1990
			ES 2052829 T3	16-07-1994
			FI 893571 A ,B,	29-01-1990
			HK 38695 A	24-03-1995
			HU 58036 A2	28-01-1992
			HU 211160 B3	30-10-1995
			IE 62704 B1	22-02-1995
			IL 91126 A	30-03-1995
			JP 2096552 A	09-04-1990
			JP 2963107 B2	12-10-1999
			KR 183006 B1	01-05-1999
			NO 892892 A ,B,	29-01-1990
			NZ 230071 A	26-03-1992
			PT 91299 A ,B	08-02-1990
			SG 12595 G	16-06-1995
			US 5506246 A	09-04-1996
			US 5137901 A	11-08-1992
			US 5585392 A	17-12-1996
			US 5300523 A	05-04-1994
			ZA 8905713 A	25-04-1990
WO 9926621	A	03-06-1999	DE 19751949 A1	27-05-1999
			AT 206615 T	15-10-2001
			AU 745759 B2	28-03-2002
			AU 1668599 A	15-06-1999
			BG 104466 A	28-02-2001
			CA 2311126 A1	03-06-1999
			CN 1279604 T	10-01-2001
			DE 59801724 D1	15-11-2001
			DK 1051170 T3	27-12-2001



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11349

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9926621 A		WO 9926621 A1	03-06-1999
		EP 1051170 A1	15-11-2000
		ES 2164465 T3	16-02-2002
		HU 0004369 A2	28-04-2001
		JP 2001523716 T	27-11-2001
		NO 20002638 A	23-05-2000
		NZ 504656 A	01-02-2002
		PL 340674 A1	12-02-2001
		PT 1051170 T	28-02-2002
		SI 1051170 T1	31-12-2001
		TR 200001471 T2	23-10-2000
		US 6235774 B1	22-05-2001
		US 2001018530 A1	30-08-2001
		ZA 9810668 A	26-05-1999
DE 19804085 A	05-08-1999	DE 19804085 A1	05-08-1999
		AU 2720199 A	23-08-1999
		CA 2319494 A1	12-08-1999
		WO 9940072 A1	12-08-1999
		EP 1060166 A1	20-12-2000
		JP 2002502844 T	29-01-2002
		US 6114532 A	05-09-2000
WO 9909027 A	25-02-1999	AU 8454998 A	08-03-1999
		EP 1015449 A1	05-07-2000
		WO 9909027 A1	25-02-1999
		JP 2001515077 T	18-09-2001
		US 6486154 B1	26-11-2002
WO 0230930 A	18-04-2002	AU 1152702 A	22-04-2002
		AU 1187402 A	22-04-2002
		WO 0230930 A2	18-04-2002
		WO 0230931 A2	18-04-2002
WO 0185726 A	15-11-2001	AU 5683401 A	20-11-2001
		EP 1280802 A1	05-02-2003
		WO 0185726 A1	15-11-2001